

# 行政院原子能委員會

## 委託研究計畫研究報告

### 碘標幟 MIBG 臨床研究 II

### Radioiodine labeled MIBG : Clinical studies II

計畫編號：932001INER017

受委託機關(構)：台中榮民總醫院核子醫學科

計劃主持人：林萬鈺醫師

報告日期：民國九十四年二月十八日

# 目 錄

一、 中文摘要-----	03
二、 英文摘要-----	05
三、 計劃目的-----	08
四、 計劃緣起-----	09
五、 執行方法及進度說明-----	11
六、 結論與建議-----	14
七、 參考文獻-----	32

# 一、中文摘要

## 背景和目的：

I-131 標幟 MIBG ( I-131 meta-iodobenzylguanidine ) 核醫藥物在臨床上已被公認能安全且有效的全身定位神經元源起之腫瘤，特別是神經母細胞瘤 ( neuroblastoma ) 和嗜鉻細胞瘤 ( pheochromocytoma )。I-123 有著比 I-131 更佳的放射物理特性，如半衰期較短、釋放純 gamma 光子、造影品質較佳等等，更適合用於臨床診斷造影。

國內核研所已研發完成 I-123 MIBG，擬先在國內委託醫院完成臨床試驗學術研究，未來進一步將申請藥品查驗登記推動上市。

## 研究方法：

本研究第二年預計將收集 30 位疑似罹患神經元源起腫瘤之病人，每位病人都將接受 I-123 MIBG 掃描。在藥物注射後之任何不適都將被記錄下來，以了解在人體使用時可能產生的副作用。在試驗期配合病人治療以病理檢查的結果或影像檢查的追蹤結果 (視病人個別情況採用超音波、電腦斷層或核磁共振掃描)、或尿液中 catecholamines 的變化，作為 MIBG 掃描結果是否正確的依據，據此推算其敏感度與準確性，並藉由 GEE model 作相關性的修正。

## 結果與討論：

本試驗經送審衛生署，直至 93 年 4 月 28 日始獲得衛生署審查通過准予執行試驗，核研所之保險事宜於 93 年 8 月生效，由於適逢 INER 迴旋加速器損壞無法提供藥品，直至 93 年 11 月中旬核研所才正式提供新藥品以做臨床試驗。

第一位受試者於 93 年 12 月 16 日，第二位受試者於 93 年 12 月 22 日分別接受 I-123 MIBG 注射，注射後 24 小時、48 小時進行造影。於注射後至造影結束，二位受試者無任何主訴或不良反應產生。

在 24 與 48 小時的影像中，第一位受試者於脊髓有輕微示蹤劑攝取增加，其強度低於肝臟；第二腰椎的兩側和兩側近端股骨有示蹤劑攝取增加的情形，第二腰椎兩側示蹤劑的強度與肝臟相同，兩側近端股骨的強度低於肝臟。電腦斷層顯示在第二腰椎有蝕骨性的病灶。

第二位受試者在 24 小時的冠狀斷層造影上發現於右側下頷區域有示蹤劑攝取增加，其強度低於肝臟。我們需要更多時間以得到病理切片或電腦斷層、核磁共振的影像以確定之。

在造影結果上，示蹤劑在兩側的唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有攝取/累積的情形，代表正常交感神經分佈的區域及藥物排洩的途徑。此外，我們在注射前一天開始讓受試者服用 Lugols' 溶液(碘化鉀溶液)以避免甲狀腺受到不必要的輻射曝露。在二位受試者兩次的造影中，我們並沒有看到示蹤劑在甲狀腺有攝取增加的情形，表示甲狀腺沒有受到過多的輻射曝露。

在安全性方面，二位受試者在注射 I-123 MIBG 時並沒有出現立即的不良反應。比較注射前和注射後第 14 天的主訴、生命徵象、身體檢查、血液和尿液檢驗，並沒有顯

示異常。這表示 I-123 MIBG 使用於偵測神經母細胞上是安全的。

因本試驗相關的疾病屬罕見腫瘤，病患取得不易，至目前為止臨床合適之個案數仍無法達到 30 名，現今已請本院臨床醫師及中區各大醫院轉介合適病患給本單位，努力尋找合適的個案中。

## 二、英文摘要

### **Background :**

I-131-labeled metaiodobenzylguanidine (MIBG) has thought to be safe and effective in the evaluation of neuroendocrine tumors, mainly in neuroblastoma and pheochromocytoma. Comared with I-131, I-123 had more optimal physical characteristics such as shorter half-life, pure gamma emission and overall better imaging quality and was more suitable in the clinical practice. Institute of Nuclear Energy Research (INER) has successfully manufactured I-123 MIBG. In this study, we use the I-123 MIBG supplied by INER for clinical trial. The current project will undergo phase-III and IV studies for evaluating the safety and efficacy in humans.

### **Method :**

We will recruit 30 consecutive patients suspected of having pheochromocytomas or neuroblastomas at the second year. All the patients will receive I-123 MIBG scintigraphy and then, surgical intervention and/or biopsy will be performed. The final diagnosis of pheochromocytoma or neuroblastoma is established by operative histopathological findings, used as a primary endpoint. If some reject surgery and biopsy, we will follow-up them with other imaging modalities such as ultrasound, CT or MRI at least twice with an interval of 3 months (total period of follow-up is 6 months). Follow-up with imaging modalities or urinary catecholamine level is used as secondary endpoint. We will classify the lesions to true positive, true negative, false positive and false negative on the basis of histopathologic findings or clinical follow-up. For each tumor type, the GEE model is used to calculate the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of the planar imaging at 24 and 48 hr, and SPECT imaging respectively for clustered correlated data.

### **Results :**

We sent the DOH the protocol documents for assessment and were allowed to perform the study on Apr. 28, 2004. The insurance issue was established by the INER on Aug. 2004. However, the cyclotron of the INER broke out and could not supply the radionuclide at that moment. Until the mid-Nov. 2004 the INER was able to supply the radionuclide to clinical study.

The first human case was enrolled on Dec. 16, 2004. and the second on Dec. 22, 2004. I-123 MIBG was slowly intravenous administrated. Planar images were obtained at 24 and 48 hours. SPECT images were acquired at 24 hours. No discomfort complaint or adverse effect was claimed after injection until the completion of image acquisition.

In the first case, mildly increased I-123 MIBG uptake in the spine was demonstrated on the 24-hour and 48-hour images, in which the radiointensity was less than that of the liver. Increased I-123 MIBG uptake in the L2 spine and proximal portions of bilateral femurs were also noted, in which the radiointensity was equal to and less than that of the liver, respectively. The CT scan showed osteolytic lesion in the L2 spine corresponding to the finding in the I-123 MIBG scan.

In the second case, an area of increased I-123 MIBG uptake in the right submandibular area with less radiointensity than the liver was noted on the SPECT coronal view at the 24-h image. More time was needed to obtain pathologic result or follow-up CT or MR scans to confirmation.

In addition, I-123 MIBG accumulation in bilateral salivary gland (parotid gland and submandibular gland), the heart, the liver and urinary bladder was demonstrated, which represented the normal sympathetic innervations and physiologic excretory pathway. On the other hand, the patient took Lugol's solution at the day before administration to avoid unnecessary radiation exposure. We did not find increased uptake in the thyroid in the images, which indicated successful protection of the thyroid.

In the concern of safety, both the cases did not have immediate adverse effect after I-123 administration. In comparison the chief complain, vital signs, physical examination,

and blood and urine analysis between those before injection and those at 14 days after administration, no significant abnormality was demonstrated. This may represent it is safe to use I-123 MIBG in the evaluation of neuroblastoma in children.

We had asked the clinic physicians to refer appropriate cases for this clinical study. Because the patients with associated neuroendocrine tumors are rare, we need more time to enroll enough cases. We are making our best effort to find suitable cases.

### 三、計劃目的

原子能委員會核能研究所(核研所, INER)現已研發出 MIBG 配位子合成及 I-123 標幟技術的建立。其產品之標幟高且穩定。為了能在將來能提供需要的病患有一個造影品質佳、傷害較小的檢查藥物，也讓國內各醫院能方便、便宜的使用這個造影藥物，核研所依 GCP 規範委託醫院進行臨床試驗研究。本臨床試驗的目的為：(1)建立碘 123 標幟 MIBG 在人體使用的安全性，(2) 了解碘 123 標幟 MIBG 在評估神經元源起腫瘤之效用。

## 四、計劃緣起

自 1980 年以來，碘標誌的 metaiodobenzylguanidine (MIBG)，一種 norepinephrine 的類似物，開始被使用在診斷神經內分泌腫瘤上，特別是嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)和神經母細胞瘤(neuroblastoma)。神經性源起的內分泌腫瘤在臨床上相對罕見，常發生於消化道(56%)，呼吸道(12%)，或其他地方，如胸腺，乳房，甲狀腺，生殖腺，和泌尿系統(約 30%)。

臨床上常使用血液生化指標、電腦斷層掃描和病理切片來評估腫瘤的臨床狀態。然而，血液生化指標在主腫瘤切除後會迅速的下降，即使身上仍存在轉移性的腫瘤。這些轉移性的腫瘤似乎不能製造像主腫瘤般足夠的 catecholamine。而且強效的化學治療也會影響腫瘤的組織病理特性。愈多次的化學治療，腫瘤分泌 catecholamine 的能力愈會改變。

電腦斷層掃描可以用來偵測腫瘤與量測大小。然而，為了避免過多的輻射曝露，在臨床上通常針對懷疑的部位做局部的掃描，而非做全身性的電腦斷層篩檢。全身性的核磁共振掃描可提供比核醫掃描更佳的解析度。然而對於區分在小孩四肢非均勻的紅骨髓裡的轉移病灶並不容易，尤其是在做完化學治療後或是病理切片後的血液學變化及結疤易出現不正常的密度。

MIBG 可被腫瘤細胞的細胞膜主動吸收並儲存在細胞質中的分泌小泡中。大於 90% 的 pheochromocytoma 和 paragangliomas，70% 的 carcinoids，和約 35% 的甲狀腺髓質癌可以攝取 MIBG。碘標誌 MIBG 的核醫造影檢查可提供一個全身的掃描，讓臨床醫師可以了解病灶的分佈以做為診斷與治療的依據。

雖然碘標誌的 MIBG 已經被使用一段時間，碘 123 標誌的 MIBG 被認為有更佳的放射物理性質：半衰期較短，釋放純  $\gamma$  射線、能量較低(150 keV)，較 I-131 更能獲得較佳品質的造影且對病患造成較少的傷害。

I-123 MIBG 注射後主要經由腎臟排泄(24 小時內，約有 40-50%之活性藉由腎臟排除，在 4 天內約有 70-90%之活性排除)。其生理活性分佈主要於肝臟，另外少量在肺臟、心臟、脾臟及唾液腺也可見活性。在正常的腎上腺髓質吸收很低，但在神經元源起的內分泌腫瘤可見相當之吸收。

目前第一期在動物體內的實驗，包括藥理方式、毒性、藥動學、體內幅射劑量及幅射生物效應均已完成。本臨床試驗將進行衛生署臨床試驗之申請，以期能早日能應用於臨床照顧，造福病患。

## 五、研究方法及進度說明

本研究臨床實驗步驟如下：

受試者主要納入與排除條件

本研究預計將收集疑似罹患神經元源起腫瘤之病人 30 位, 每位病人都將接受 I-123 MIBG 掃描。

納入標準：罹患以下腫瘤之一

嗜鉻細胞瘤

神經母細胞瘤

排除標準：

1. 孕婦及哺乳之婦女將予以排除。
2. 生命徵象不穩定。
3. 嚴重之感染。
4. 對碘或 MIBG 試劑過敏者。

## 試驗方法及相關檢驗：

15 位疑似罹患嗜鉻細胞瘤或神經母細胞瘤之病人，每位病人都將接受 I-123 MIBG 掃描。

### I-123 MIBG 掃描

每位病人經由靜脈緩慢注射(約 2~3 分鐘) I-123 MIBG (150  $\mu$  Ci/kg，最多 10 毫居里)注射，24 小時後，利用雙頭新型的核醫掃描機進行全身平面掃描及斷層掃描；48 小時後再進行一次全身平面掃描。

病人在注射 I-123 MIBG 前 1 天開始口服碘化鉀溶液，直到檢查完成，每天 10 滴，一共 3 天。

在試驗期配合病人治療以病理檢查的結果或影像檢查的追蹤結果作為 MIBG 掃描結果是否正確的依據，據此推算其敏感度與準確性。

### 嗜鉻細胞瘤

#### 實驗室檢查

24 小時尿液 VMA 可用來診斷嗜鉻細胞瘤

抑制與刺激試驗 可作為原發性高血壓與嗜鉻細胞瘤的鑑別診斷

#### 影像檢查

電腦斷層掃描、核磁共振：可得知腫瘤的位置、大小、是否侵犯周圍組織及轉移。

骨骼掃描：可得知否轉移至骨頭。

### 神經母細胞瘤

#### 實驗室檢查

plasma LDH, ferritin 可當作腫瘤標記，另外要驗 urinary catecholamine level

#### 影像檢查

電腦斷層掃描：可得知腫瘤的位置、大小、是否侵犯周圍組織及轉移。

核磁共振：可得知是否侵犯脊髓。

骨骼掃描：可得知是否轉移至骨頭。

## 試驗流程表：

評估	篩選期	基期	試驗期 <sup>2</sup>
病史	+		
理學檢查	+		
病人同意書	+		
影像學評估 <sup>1</sup>	+		+
病理檢查	+		+
核醫 MIBG 掃描		+	
副作用評估		+	

<sup>1</sup>.視需要採用超音波、電腦斷層或核磁共振掃描

<sup>2</sup>.在試驗期配合病人治療計劃以病理檢查的結果或影像檢查的追蹤結果作為判斷 MIBG 掃描結果是否正確的依據。

## 臨床上不良反應之處理方法：

不良作用：極少。

如有，可能在注射時立刻出現血壓上升、過敏症狀、臉部潮紅等症狀。

處理方法：停止注射，支持性療法。

如發生過敏，可注射抗組織胺及類固醇治療。

## 六、 結論與建議：

本研究自 92 年 3 月份送審，因無法完成計劃內容，直至 93 年 4 月 28 日始獲得衛生署審查通過准予執行試驗。核研所之保險事宜於 93 年 8 月生效，由於適逢迴旋加速器損壞無法提供藥品，直至 93 年 11 月中旬核研所才正式可提供新藥品以做臨床試驗。詳細之進度說明如下所示：

### ~ 93 年度 ~

- 93.3.4 與核研所正式完成簽約與用印。
- 93.4.2 收到合約書五份。一份交付本院教研部存查，另一份送會計室存查。
- 93.4.28 衛生署來函通過人體試驗(學術用)。
- 93.5.4 寄予核研所負責人楊安水先生”衛生署許可函”、”中英文之 protocol”、”個案同意書”、”個案報告書”，以利辦理人體試驗之保險事宜。
- 93.5.13 於本院泌尿外科辦公室做 MIBG 簡報，待臨床提供個案給本單位。
- 93.5.17 人體試驗委員會予研究計畫延長許可書。
- 93.5.28 給予本院小兒科相關資料，待臨床提供個案給本單位。
- 93.6 保險公司向核研所報價，並陳核中辦理公告。
- 93.6.14 核研所裝置新設備(核醫藥物無菌塵流裝置及反應用加熱設備)。
- 93.6.15 收到核研所辦理射源轉讓之資料。
- 93.6.21 核研所開始使用新儀器試驗藥物。
- 93.7.7 核研所開標保險事宜。
- 93.7.22 核研所與保險公司簽約，8/1 保險生效。
- 93.8.6  $I^{123}$  INER 迴旋加速器損壞，努力搶救中，考慮要買新儀器，保險 8/1 已正式生效。

93.8.13 收到保單資料。

93.9.2 購組儀器。

93.10.7 組裝儀器中。

93.11.9 接到通知，MIBG 藥物測試成功，規劃進行藥物毒性試驗確認。

93.11.11 辦理電腦作業增改功能申請。

93.11.17 收到 I-123 MIBG 藥物，並進行藥物毒性試驗確認。

辦理 MIBG 展延計劃。

93.11.23 進行藥物毒性試驗確認順利，現與臨床醫師及中區各大醫院聯絡，待各單位及醫院轉介個案。

93.12.16 接臨床小兒科第一位受試者，解說相關流程及做受試者體格檢查，請家屬簽受試者同意書，並注射 I-123 MIBG。

93.12.17 進行第一位受試者 24 小時的造影(平面掃描及斷層掃描)

93.12.18 進行第一位受試者 48 小時的造影(平面掃描)

93.12.21 小兒科轉介第二位受試者，向其法定代理人解說相關流程及做受試者體格檢查，請法定代理人簽署受試者同意書。

93.12.22 為第二位受試者注射 I-123 MIBG

93.12.23 進行第二位受試者 24 小時的造影(平面掃描及斷層掃描)

93.12.24 進行第二位受試者 48 小時的造影(平面掃描)

93.12.26 辦理 94 年射源轉讓

~ 94 年度 ~

94.01.04 收到原能會核准射源轉讓同意書

94.01.04 小兒科轉介第三位受試者，向其法定代理人解說相關流程及做受試者體格檢查，請法定代理人簽署受試者同意書。

94.01.07 向臨床泌尿外科和小兒科及中部各大醫院(中山醫學大學附設醫院、秀傳醫院、彰化基督教醫院、光田醫院、澄清醫院及仁愛醫院等)聯絡，請其轉介合適個案進行臨床試驗。

94.01.12 預計為第三位受試者注射 I-123 MIBG，但其法定代理人臨時決定退出試驗，因此並沒有為第三位受試者注射 I-123 MIBG。

因本試驗相關的疾病屬罕見腫瘤，病案收集不易，直至 93 年 12 月 16 日小兒血液科臨床醫師轉介第一位合適且願意配合的受試者，93 年 12 月 21 日轉介第二位受試者。

第一位受試者年齡 8 歲，男性，體重 27 公斤，診斷為神經母細胞瘤，第 4 期。受試者在 3 歲時就診斷是自閉症。在 93 年 4 月 9 日時出現高燒的症狀，持續 10 天，且在左側頸部發現有一個腫塊。胸部電腦斷層顯示在後縱膈腔有一個大腫瘤。骨髓病理切片顯示神經母細胞瘤侵犯骨髓。因此診斷為神經母細胞第 4 期。自 93 年 5 月 13 日到 93 年 5 月 15 日接受第一次的化學治療，並在 93 年 9 月 15 日接受手術切除腫瘤。自 93 年 9 月 27 日開始接受化學治療 TPOG N93B。目前仍在療程中。

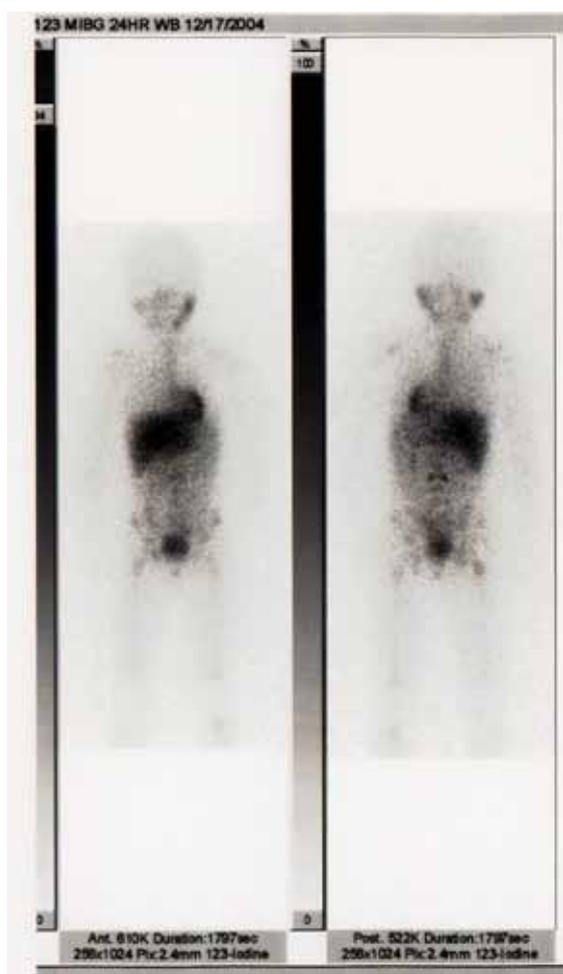
我們於 93 年 12 月 15 號取得其法定代理人簽署的試驗同意書。受試者於受試前一天開始服用 Lugo's solution 以保護甲狀腺，完成相關的血液及尿液檢驗，於 93 年 12 月 16 日注射約 2 mCi 之 I-123 MIBG，注射完觀察 30 分鐘，沒有出現任何不適的症狀。在注射後的兩週裡，受試者的生命徵象穩定，也沒有出現身體不適的主訴。

24 小時和 48 小時的造影顯示，除了在正常生理攝取的兩側唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有 I-123 MIBG 攝取的情形外，在脊髓有輕微 I-123 MIBG 攝取增加的情形，其放射強度低於肝臟。在第二腰椎兩側及兩側近端股骨有 I-123 MIBG 攝取增加；第二腰椎兩側的放射強度和肝臟相同，兩側近端股骨的放射強度低於肝臟。

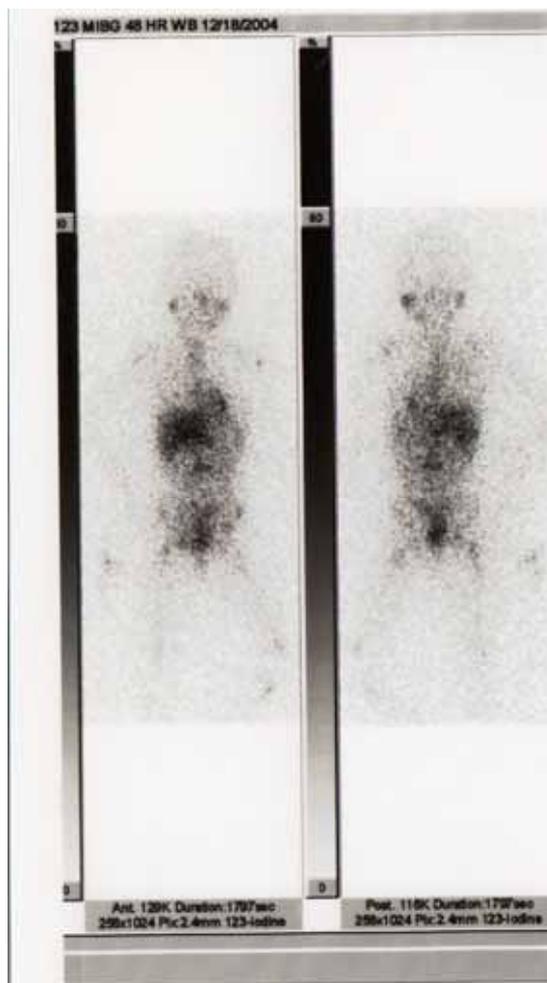
此受試者在 7 個月前(93 年 4 月 27 日)的骨髓病理切片顯示轉移性神經母細胞瘤，此次電腦斷層顯示在第二腰椎有蝕骨性的病灶，因此在脊髓、第二腰椎、以及兩側近端股骨出現的 I-123 MIBG 攝取增加有可能是腫瘤侵犯，但需進一步的病理切片或追蹤

影像以確定。

注射後 24 小時及 48 小時，我們分別擷取 24 小時的平面掃描、斷層掃描，及 48 小時的平面掃描。造影結果如下：



(一)



(二)

圖一：

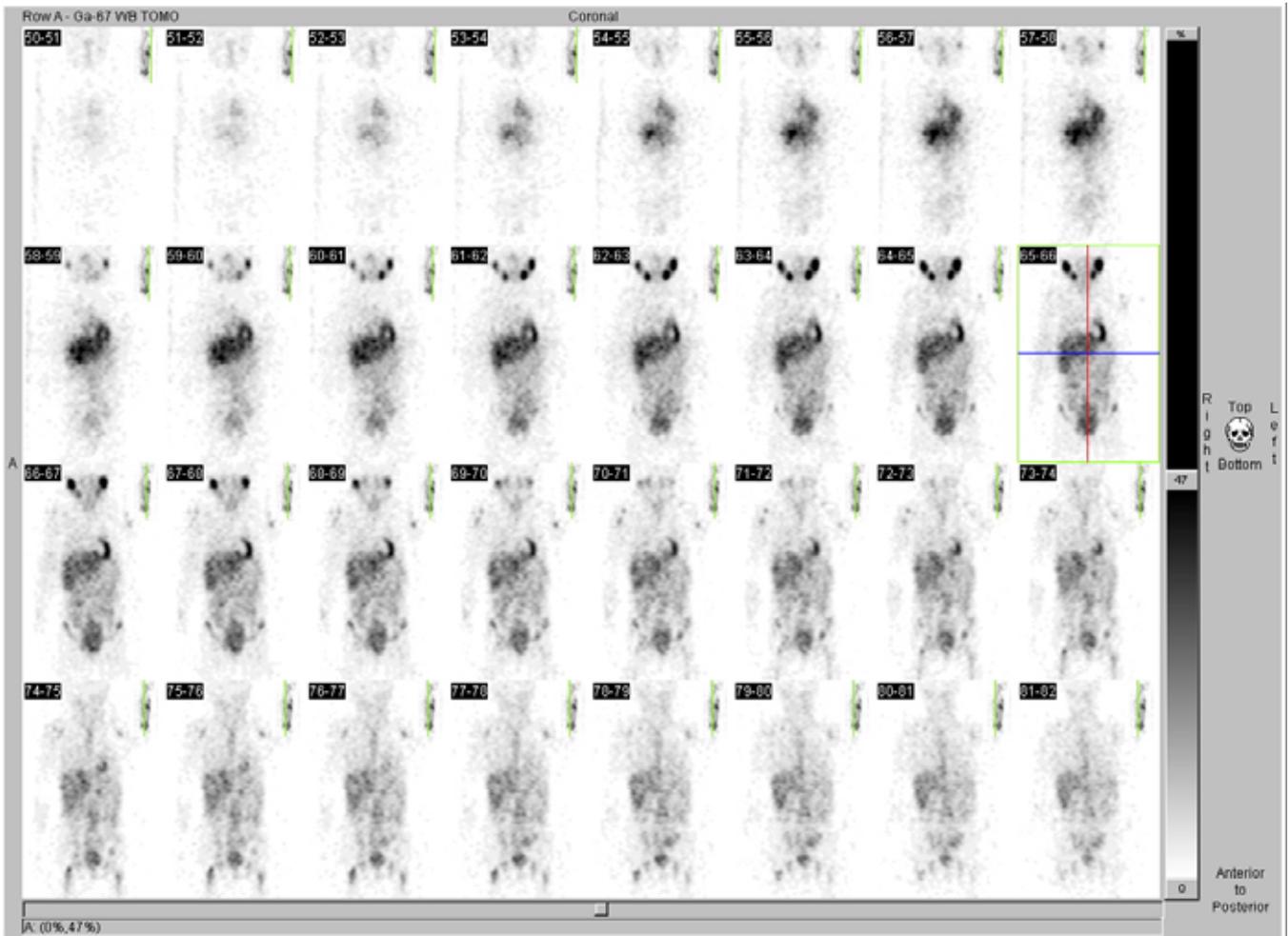
注射 2 mCi I-123 MIBG 24 小時後的平面掃描：

1. 在兩側的唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有 I-123 MIBG 攝取的情形。
2. 在脊髓有輕微 I-123 MIBG 攝取增加的情形，其放射強度低於肝臟。
3. 在第二腰椎兩側及兩側近端股骨有 I-123 MIBG 攝取增加；第二腰椎兩側的放射強度和肝臟相同，兩側近端股骨的放射強度低於肝臟。

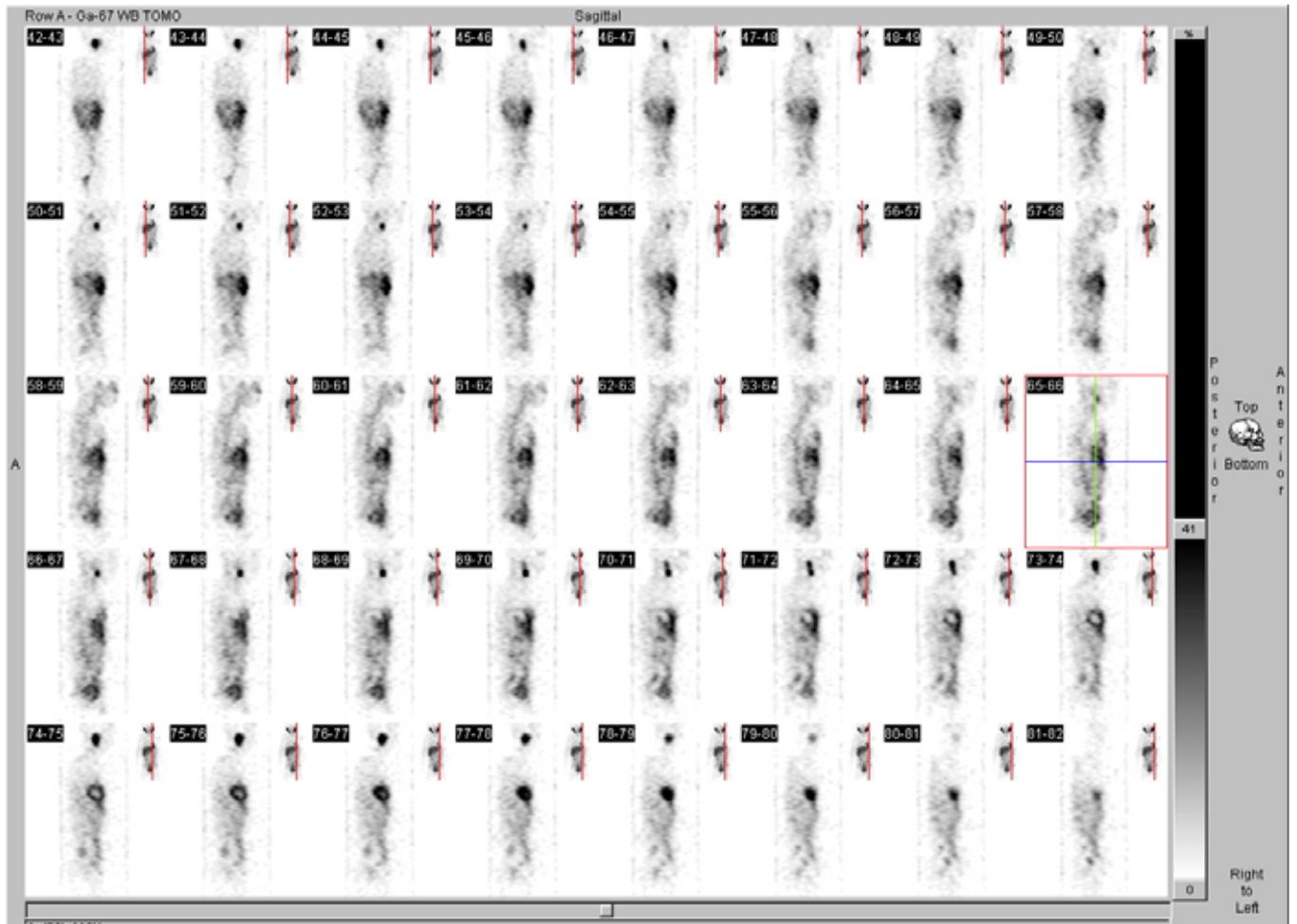
圖二：

注射 2 mCi I-123 MIBG 48 小時後的平面掃描：

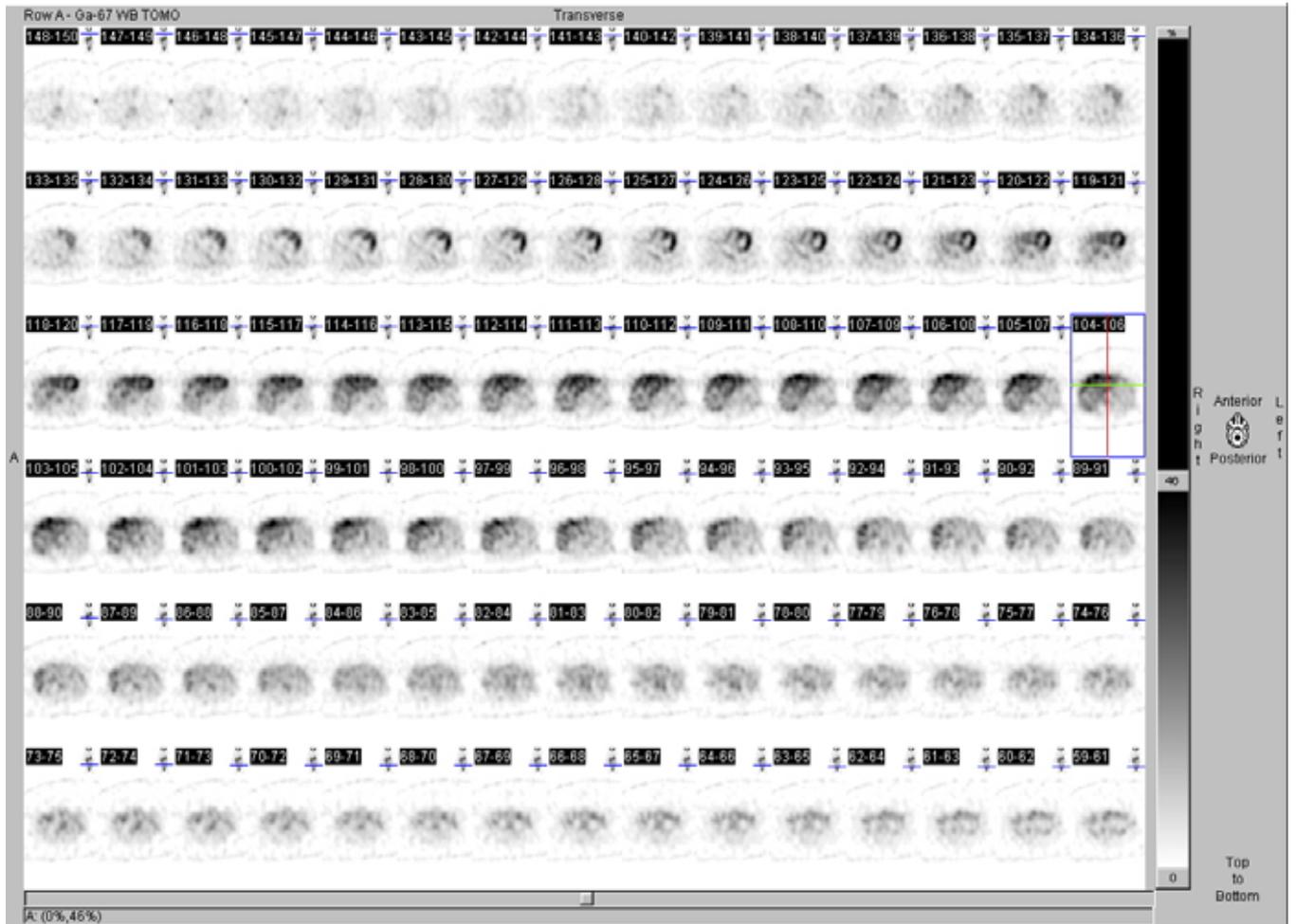
1. 在兩側的唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有 I-123 MIBG 攝取的情形。
2. 在脊髓有輕微 I-123 MIBG 攝取增加的情形，其放射強度低於肝臟。
3. 在第二腰椎兩側及兩側近端股骨有 I-123 MIBG 攝取增加；第二腰椎兩側的放射強度和肝臟相同，兩側近端股骨的放射強度低於肝臟。



(圖三) 注射 2 mCi I-123 MIBG 24 小時後的 SPECT 影像(coronal view)



(圖四) 注射 2 mCi I-123 MIBG 24 小時後的 SPECT 影像(sagittal view)

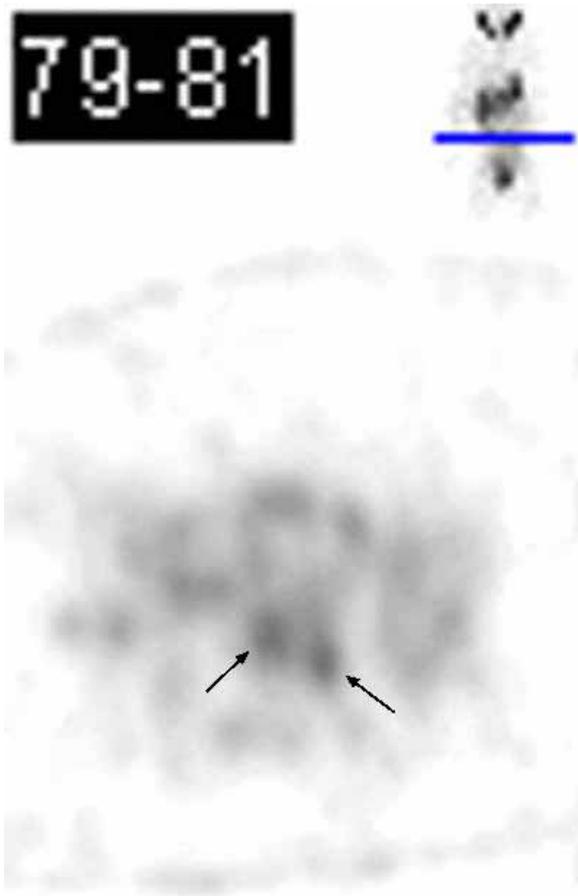


(圖五) 注射 2 mCi I-123 MIBG 24 小時後的 SPECT 影像(transaxial view)



(六)

圖六：  
腹部電腦斷層掃描(注射顯影劑)顯示在第二腰椎有蝕骨性的病灶，與 I-123 MIBG 的病灶處(圖七)相同。



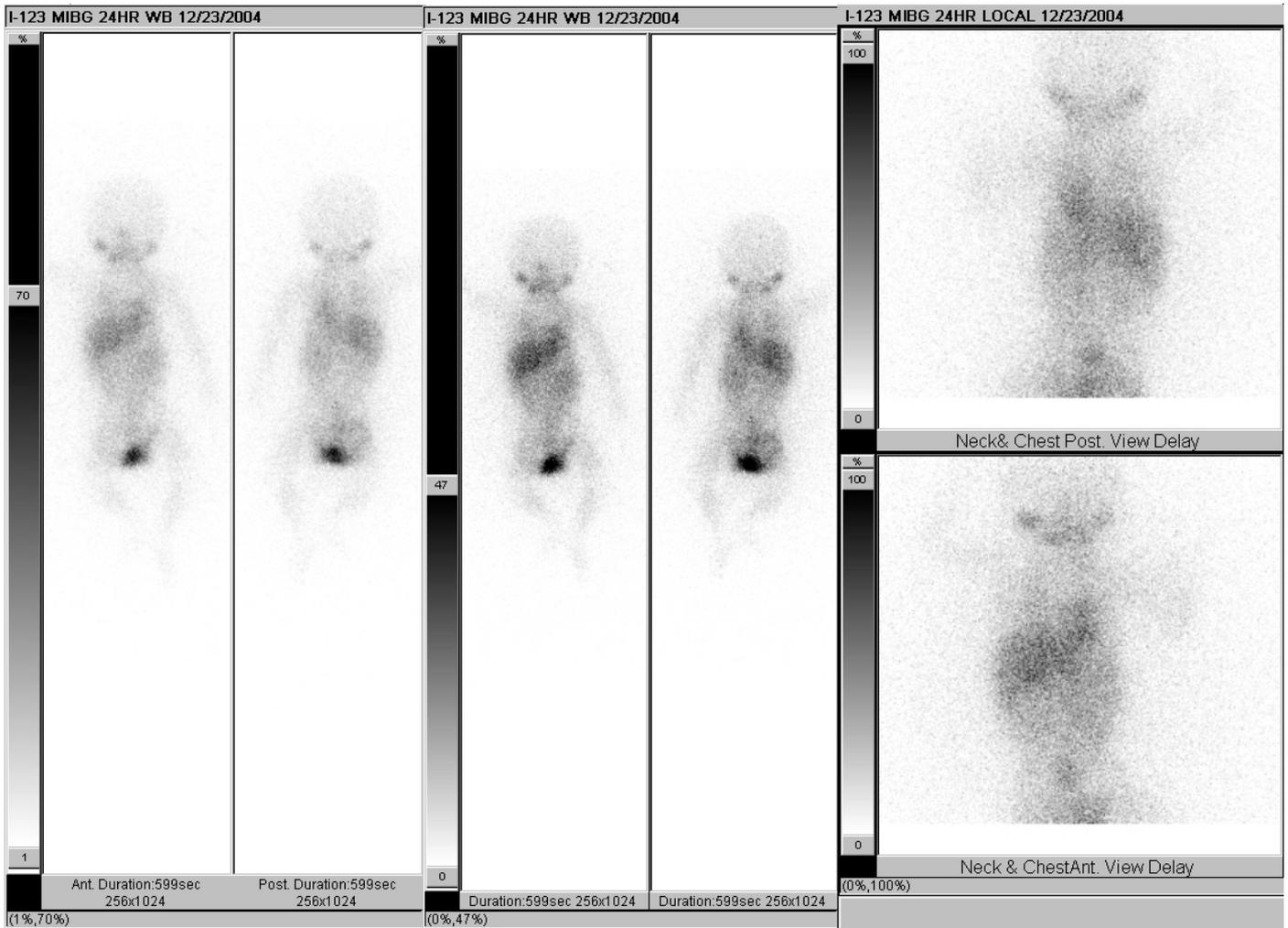
(七)

第二位受試者女性，年齡 5 個月，體重 7.39 公斤，她在 93 年 5 月時發現在右頸有一個漸漸變大的腫塊，約 1-2 公分，並有漸進性的呼吸困難和有痰咳嗽。病理切片疑似神經母細胞瘤或 PNET。骨骼掃描顯示在兩側的上頷骨有攝取增加。在腹部電腦斷層有疑似腫瘤散在肝臟表面。臨床診斷為先天性神經母細胞瘤，第四期有骨骼和肝臟轉移。自 93 年 6 月 9 日起她接受化學治療 TPOG 2000 LH/RH。在 93 年 9 月 7 日到 11 日曾因疑似病毒感染住院。化學療程於 93 年 12 月 1 日告一段落。

我們於 93 年 12 月 15 號取得其法定代理人簽署的試驗同意書。受試者於受試前一天開始服用 Lugo's solution，完成相關的血液及尿液檢驗，於 93 年 12 月 22 日注射約 1 mCi 之 I-123 MIBG，注射完觀察 30 分鐘，沒有出現任何不適的症狀。在注射後的兩週裡，受試者的生命徵象穩定，也沒有出現身體不適的主訴。

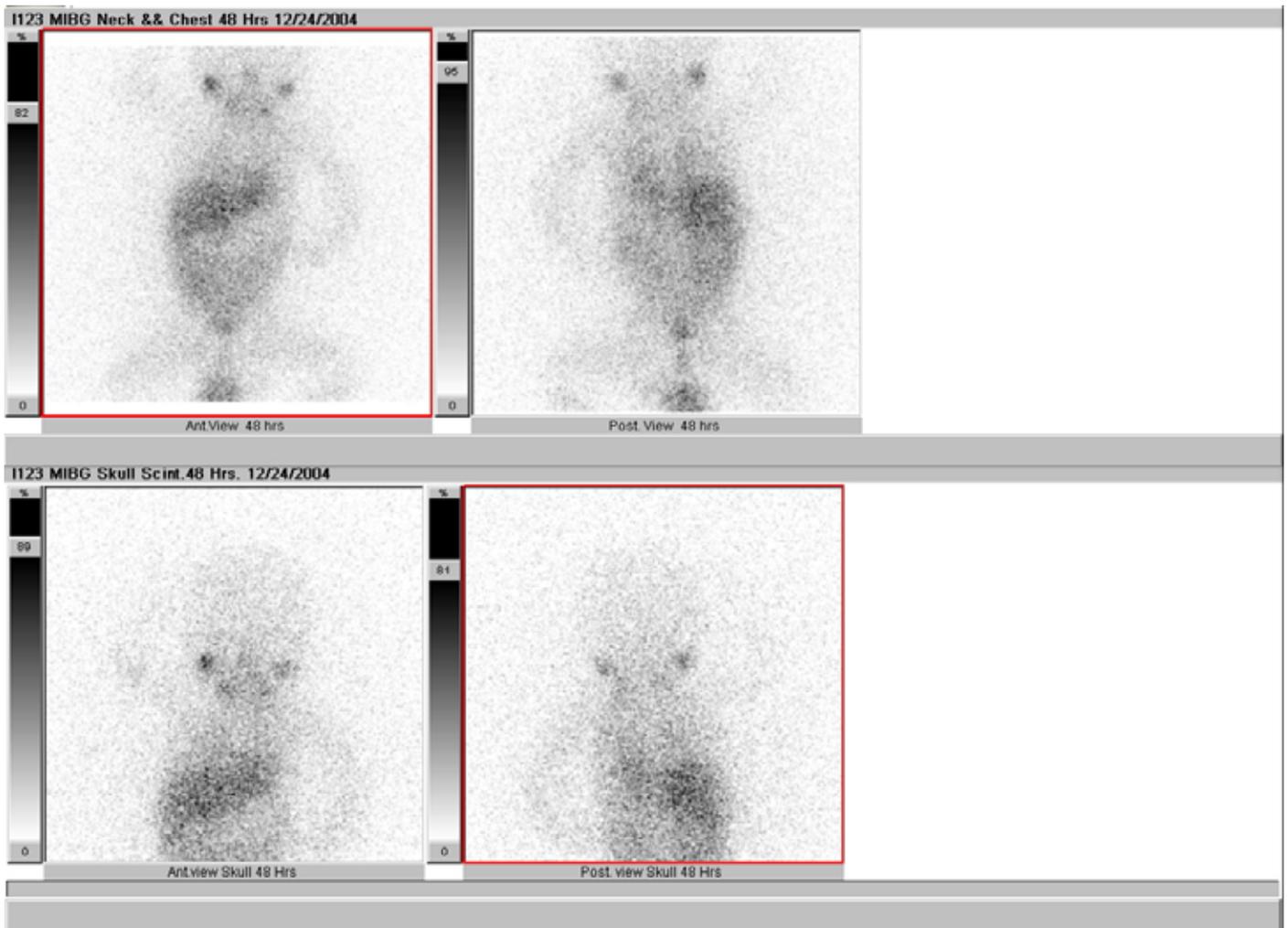
造影結果顯示，在右側下頷部位 I-123 MIBG 攝取增加的情形，可能是下頷腺正常生理性的攝取，其次是腫瘤侵犯，我們建議臨床醫師作進一步的或是追蹤檢查以確定。

注射後 24 小時及 48 小時，我們分別擷取 24 小時的平面掃描、斷層掃描，及 48 小時的平面掃描。造影結果如下：



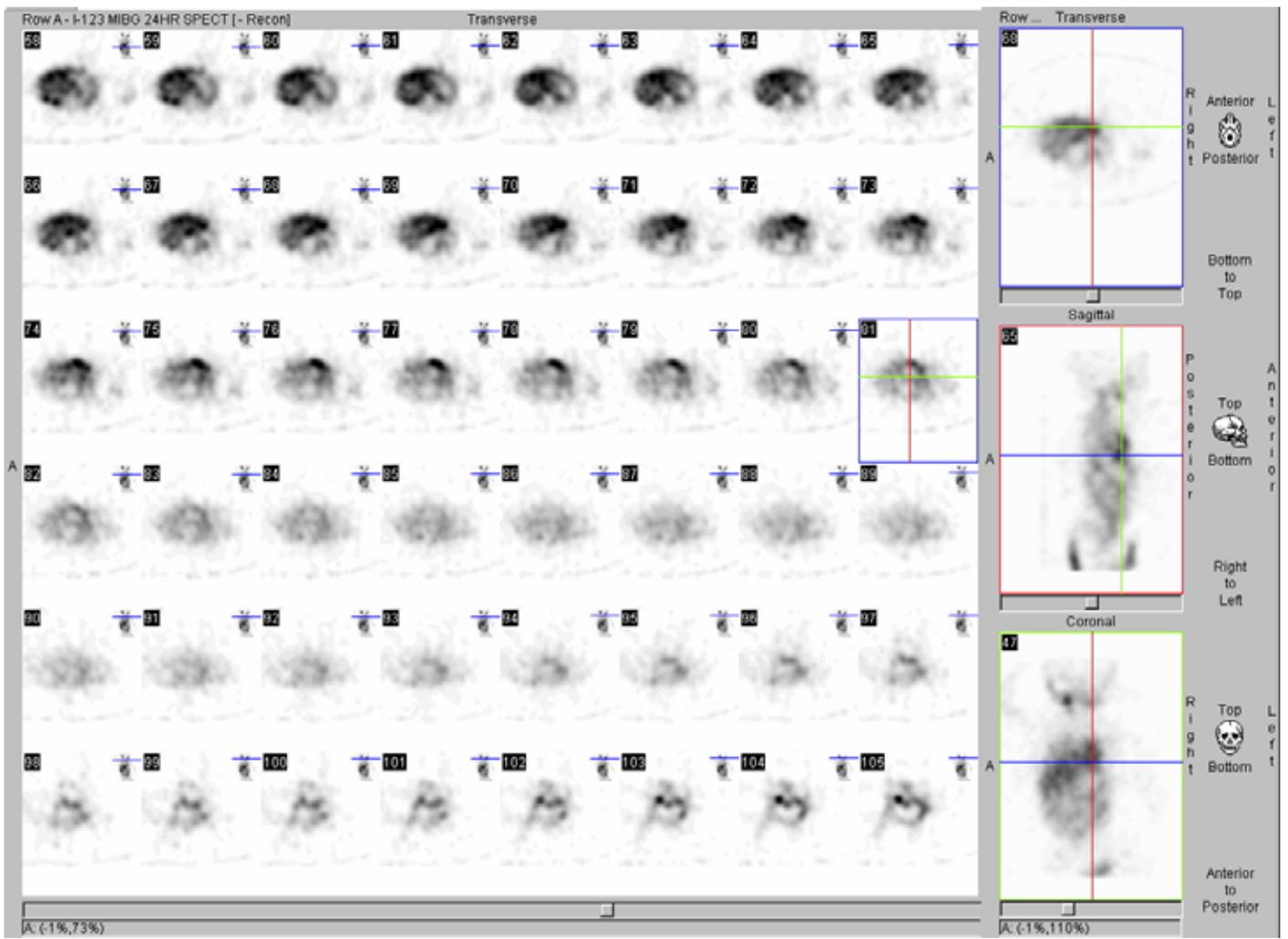
(圖八)注射 1 mCi I-123 MIBG 24 小時後的平面掃描：

1. 在兩側的唾液腺(腮腺和領下腺)、心臟、肝臟和膀胱有 I-123 MIBG 攝取的情形。
2. 在右側領下腺有輕微攝取增加的情形，其放射強度低於肝臟。

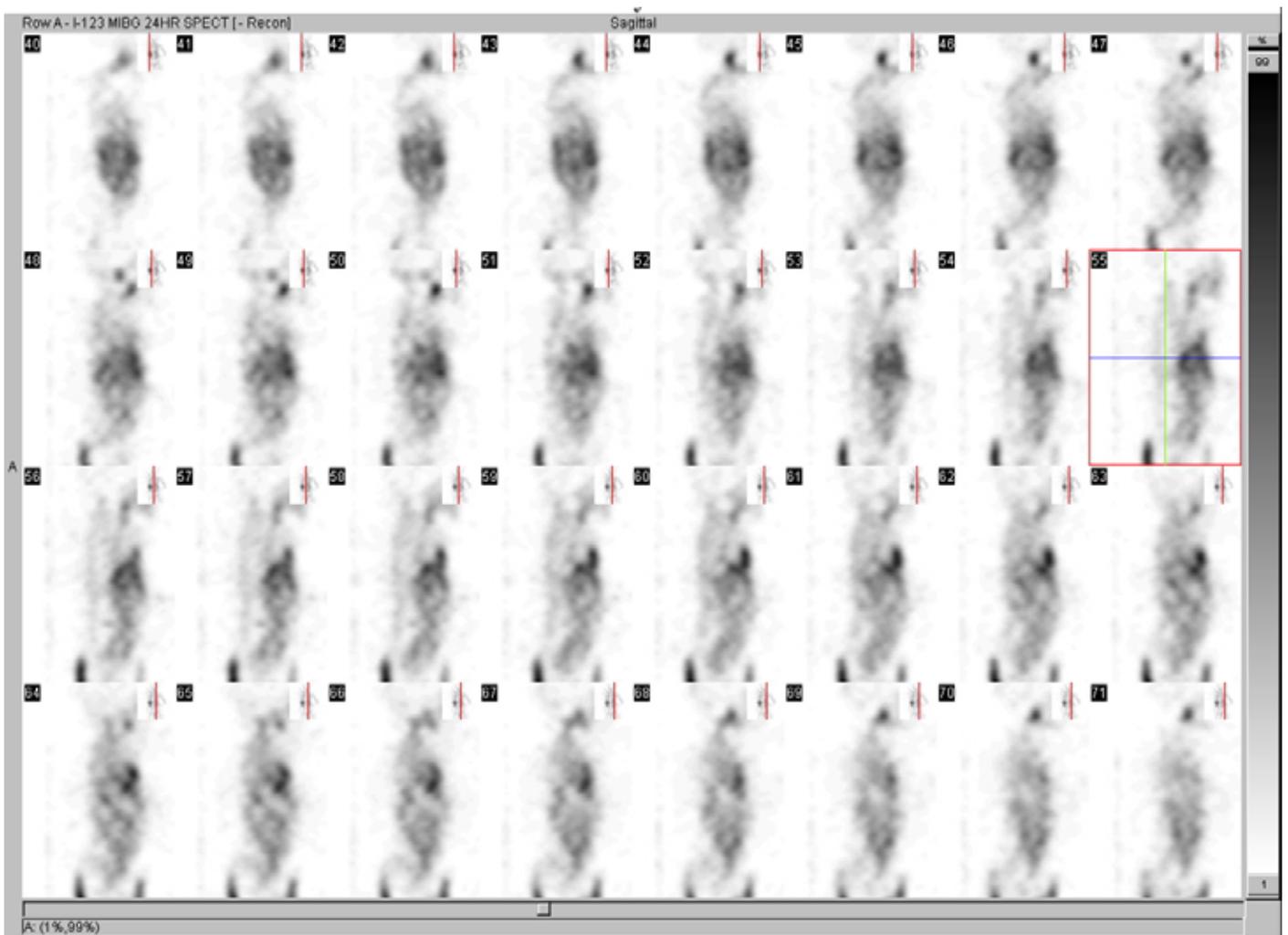


(圖九) 注射 1 mCi I-123 MIBG 48 小時後的平面掃描：

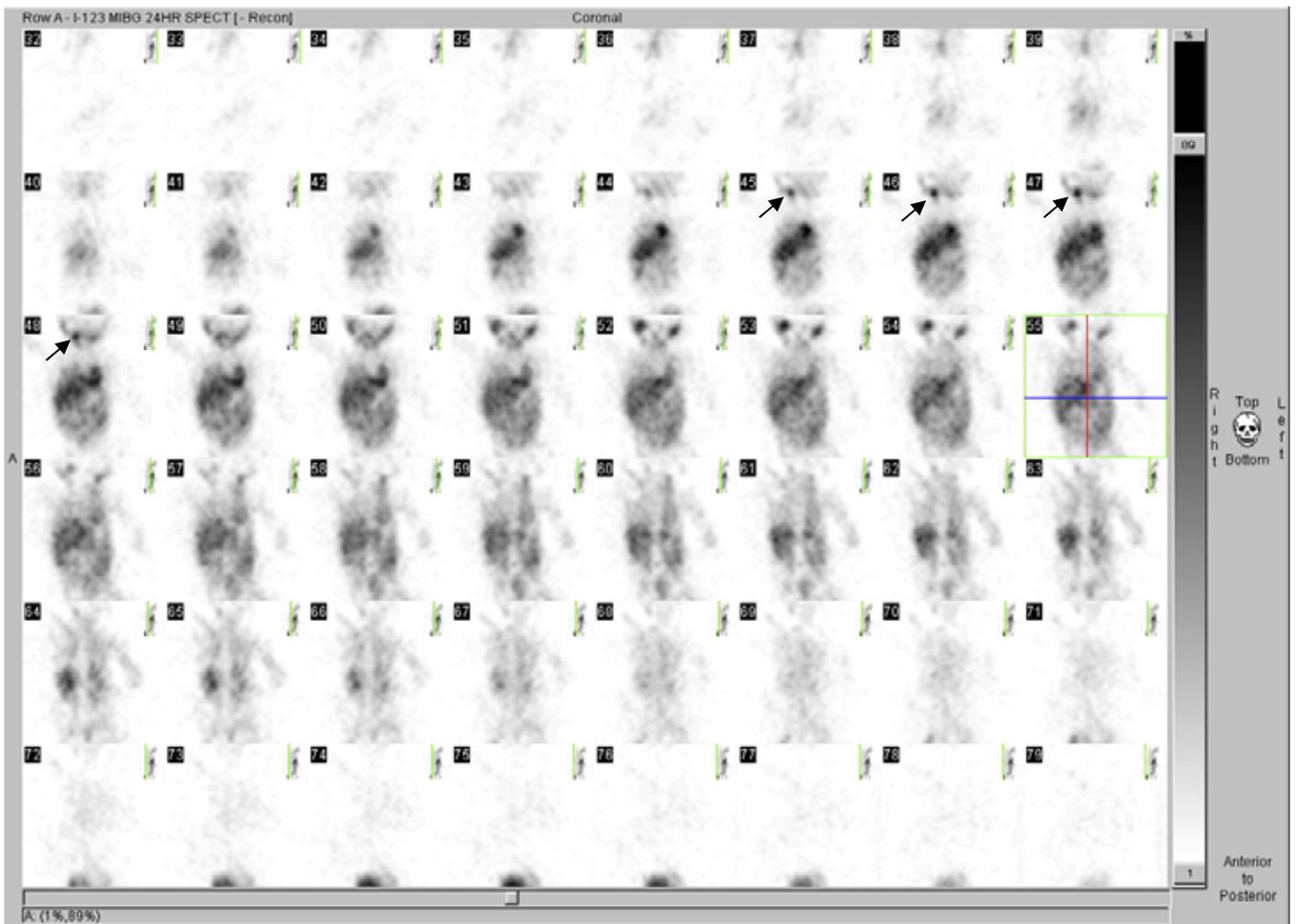
1. 在兩側的唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有 I-123 MIBG 攝取的情形。
2. 在右側頷下腺有輕微攝取增加的情形，其放射強度低於肝臟。



(圖十) 注射 1 mCi I-123 MIBG 24 小時後的斷層掃描(transaxial view)



(圖十一) 注射 1 mCi I-123 MIBG 24 小時後的斷層掃描(sagittal view)



(圖十二) 注射 1 mCi I-123 MIBG 24 小時後的斷層掃描(coronal view) , 在右側的領下腺可看到比左側更明顯的 I-123 MIBG 攝取增加(如箭頭)。

兩位受試者的造影結果顯示 I-123 MIBG 也在兩側的唾液腺(腮腺和頷下腺)、心臟、肝臟和膀胱有攝取/累積的情形，代表正常交感神經分佈的區域及藥物排洩的途徑。

我們在注射前一天開始讓受試者服用 Lugols' 溶液(碘化鉀溶液)以避免甲狀腺受到不必要的輻射曝露。在兩次的造影中，並沒有看到 I-123 MIBG 在甲狀腺有攝取的情形，表示甲狀腺沒有受到不必要的輻射曝露。

在安全性方面，二位受試者自注射藥物到造影結束並沒有出現不適的症狀與主訴。第 14 天回診時，其家人表示注射完 I-123 MIBG 後並沒有出現活力異常或其他不適的情形。身體評估、血液及尿液檢驗也沒有顯示異常的數值，因此使用 I-123 MIBG 於偵測小孩的神經母細胞瘤的安全性上並沒有出現不良的反應。

在診斷敏感度方面，第一位受試者在脊髓、第二腰椎兩側、以及兩側近端股骨出現 I-123 MIBG 攝取增加，可能是腫瘤侵犯；第二位受試者在右側下頷區域出現攝取增加，可能是正常的唾液腺攝取或是腫瘤侵犯。目前並沒有病理切片檢查或足夠久時間的追蹤影像學以做為佐證，因此無法下示蹤劑攝取增加的區域就是腫瘤侵犯的結論。我們會密切追蹤受試者，以期能獲得確切的診斷。

在神經母細胞瘤的療程中或治療後，MIBG 掃描和臨床症狀、實驗室檢查等是相關的。MIBG 掃描和 MDP 骨骼掃描在判斷骨頭的侵犯與否也相當符合，且 MIBG 比 MDP 骨骼掃描或 X-ray 檢查能見到更多骨頭上的病灶。MIBG 掃描在神經母細胞瘤治療中或治療後骨骼侵犯的敏感度約是 70%。因此 MIBG 掃描在疾病的追蹤過程裡，較能評估疾病的侵犯範圍，特別是在臨床症狀發生以前。然而，MIBG 在少數病患會出現偽陰性的結果，尤其是在治療前或是新診斷的病患。因此 MIBG 仍無法完全取代骨

骨骼掃描，因骨骼掃描一方面能在診斷時有個完整的骨骼評估，二可避免低估骨頭侵犯的程度，三則提供輔助性的骨骼地標以做為比較。

目前我們已積極請本院臨床醫師(泌尿外科和小兒血液科)及中區各大醫院(彰化基督教醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院、秀傳醫院、光田醫院、仁愛醫院 等)之核醫科，幫忙轉介合適的臨床個案以進行臨床試驗，但因本試驗相關的疾病屬罕見腫瘤，需要足夠的時間以累積足夠的個案。期望在未來能使病人有傷害更小、造影品質更佳的影像檢查可選擇。

## 七、參考文獻

1. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985; 26(6):576-585.
2. Feine U, Muller-Schauenburg W, Treuner J, Klingebiel T. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) labeled with I-123/I-131 in neuroblastoma diagnosis and follow-up treatment with a review of the diagnostic results of the International Workshop of Pediatric Oncology held in Rome, September 1986. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15(4):181-187.
3. Hoefnagel CA, Voute PA, de Kraker J, Marcuse HR. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1987; 28(3):308-314.
4. Osmanagaoglu K, Lippens M, Benoit Y, Obrie E, Schelstraete K, Simons M. A comparison of iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and single bone marrow aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of 26 children with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(12):1154-1160.
5. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985; 26(6):576-585.
6. Gelfand MJ, Elgazzar AH, Kriss VM, Masters PR, Golsch GJ. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. *J Nucl Med* 1994; 35(11):1753-1757.
7. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, Chapuis Y, Henry JF, Peix JL et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). *Eur J Surg* 1998; 164(1):23-28.
8. Baulieu JL, Guilloteau D, Delisle MJ, Perdrisot R, Gardet P, Delepine N et al. Radioiodinated meta-iodobenzylguanidine uptake in medullary thyroid cancer. A French cooperative study. *Cancer* 1987; 60(9):2189-2194.
9. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Neumann RD, Salvatore M. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *Q J Nucl Med* 1996; 40(4):365-371.
10. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, Chapuis Y, Henry JF, Peix JL et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). *Eur J Surg* 1998; 164(1):23-28.
11. Jodrell DI, Irvine AT, McCready VR, Woodcraft E, Smith IE. The use of I-131 MIBG in the imaging of metastatic carcinoid tumours. *Br J Cancer* 1988; 58(5):663-664.
12. Hanson MW, Feldman JM, Blinder RA, Moore JO, Coleman RE. Carcinoid tumors: iodine-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1989; 172(3):699-703.

13. Nocaudie-Calzada M, Huglo D, Carnaille B, Proye C, Marchandise X. Comparison of somatostatin analogue and metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(11):1448-1454.
14. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes-Olmos RA, Boot H. Combined diagnostic imaging with I-131-metaiodobenzylguanidine and In-111-pentetreotide in carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A(11):1924-1932.
15. Feldman JM, Blinder RA, Lucas KJ, Coleman RE. Iodine-131 meta-iodo-benzyl-guanidine scintigraphy of carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1986; 27(11):1691-1696.
16. Adolph JM, Kimmig BN, Georgi P, zum WK. Carcinoid tumors: CT and I-131 meta-iodo-benzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1987; 164(1):199-203.
17. Smith PJ, Hadgu A. Sensitivity and specificity for correlated observations. *Stat Med* 1992; 11(11):1503-1509.
18. Turba E, Fagioli G, Mancini AF, et al. Evaluation of stage 4 neuroblastoma patients by means of MIBG and <sup>99m</sup>Tc-MDP scintigraphy. *J Nucl Biol Med*. 1993 Sep; 37(3): 107-14
19. Shulkin BL, Shapiro B, Hutchinson RJ. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine and bone scintigraphy for the detection of neuroblastoma. *J Nucl Med*. 1992 Oct; 33(10): 1735-40
20. Jacobs A, Delree M, Desprechins B, et al. Consolidating the role of <sup>123</sup>I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatr Radiol*. 1990; 20(3): 157-9
21. Gordon I, Peter AM, Gutman A, et al. Skeletal assessment in neuroblastoma—the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med*. 1990 Feb; 31(2): 129-34
22. Heyman S, Evans AE, D'Angio, GJ. I-131 metaiodobenzylguanidine: diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol*. 1988; 16(5): 337-40